



Faibles doses : controverse sur la cancérogénèse radioinduite: arguments « inquiétants » en faveur de la prudence

Pr. Michel Bourguignon

Commissaire ASN

michel.bourguignon@asn.fr & www.asn.fr

Rencontres nucléaires et santé 8 Février 2013

Plan

- Cancérogenèse
- Faibles doses
- Prudence



- Cancer = Prolifération de cellules porteuses d'une mauvaise combinaison de mauvaises lésions de l'ADN
 - Accumulation progressive sur plusieurs années de 10 à 20 lésions de l'ADN d'au moins une cellule (souche ?)
 - « Laisser faire » du tissu environnant
- Perte de l'intégrité du génome contrôlé en permanence par un réseau d'interactions cellulaires sophistiquées (DDR = DNA Damage Response)
 - Protéines mobilisées en réponse au stress génotoxique
 - Protéines impliquées dans la signalisation et la réparation des lésions de l'ADN, en particulier les cassures doubles brins (CDB)

Sur le plan fonctionnel

- Anomalies dans le contrôle du cycle cellulaire (checkpoints)
- Anomalies dans la réparation de l'ADN
- Perte de freins de la division cellulaire (gènes suppresseurs de tumeurs)
- Blocage en position « marche » d'un accélérateur de la division cellulaire (oncogène)
- Acquisition d'une capacité permanente de division cellulaire (télomères)
- Perte du mécanisme de l'élimination des « vieilles cellules abîmées » (apoptose)
- Instabilité génomique



Le défi de l'intégrité du génome : prévenir les mutations et aberrations chromosomiques

- Des milliers de lésions quotidiennes
- En majorité liées au métabolisme cellulaire normal
- Et aux génotoxiques de l'environnement (tabac, alcool, agents infectieux, radiations ionisantes, toxiques chimiques...)
- Cassures programmées du réarrangement génomique (lymphocytes, cellules souches...)

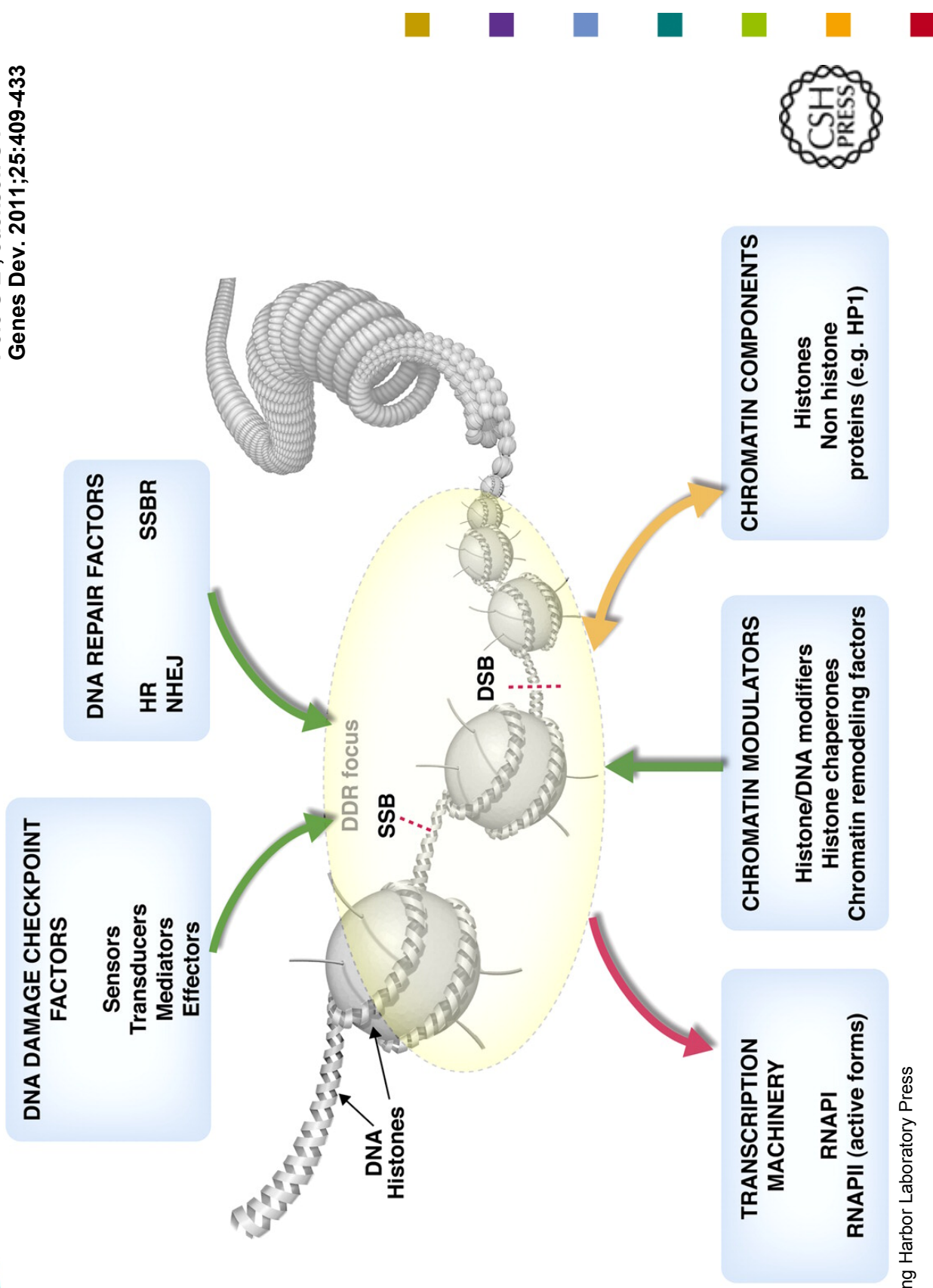
Lindahl & Barnes 2000 – Jackson & Bartek 2009

Les CDB de l'ADN et leur réparation

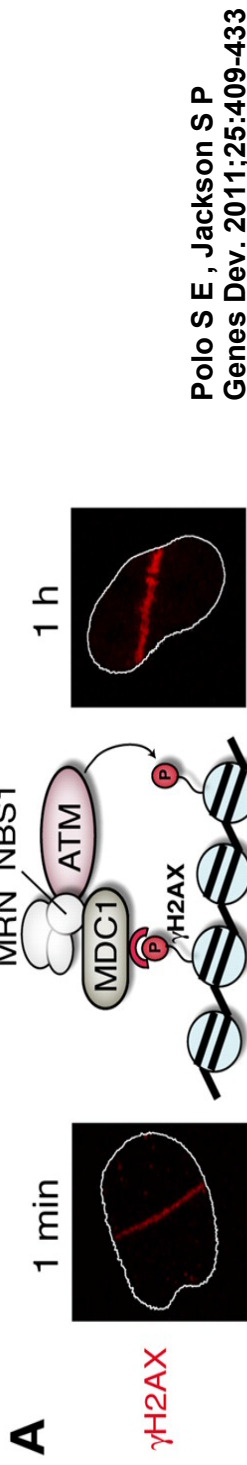
- facilement dues aux RI (dépôts d'énergie en grappe en fin de parcours)
- les plus graves car pas de brin complémentaire de réparation
 - pas de réparation fidèle par recombinaison
 - suture après perte de substance
- influence du cycle cellulaire
- mort cellulaire pas inéluctable

Protein dynamics to and from sites of DNA breaks.

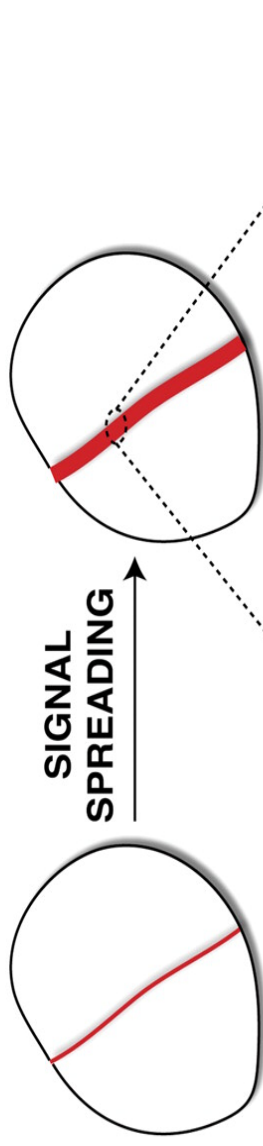
Polo S E , Jackson S P
Genes Dev. 2011;25:409-433



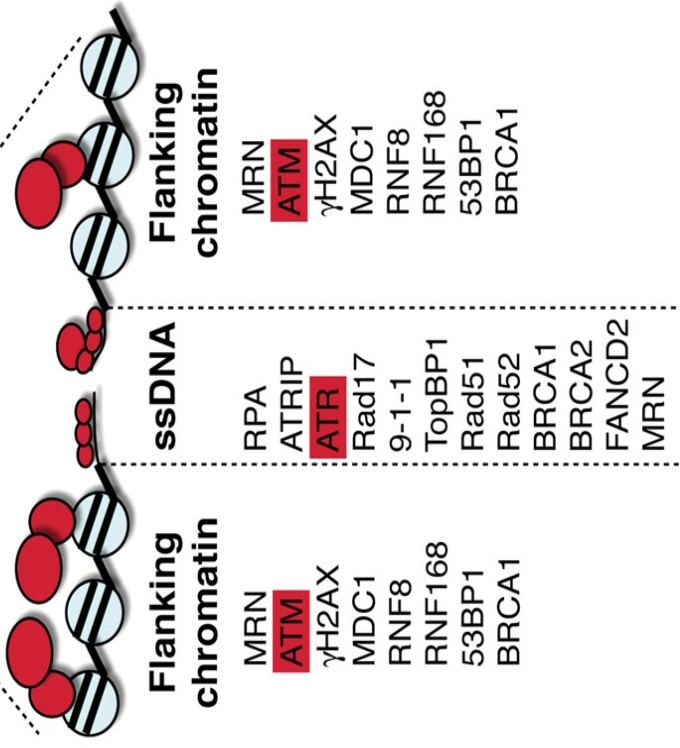
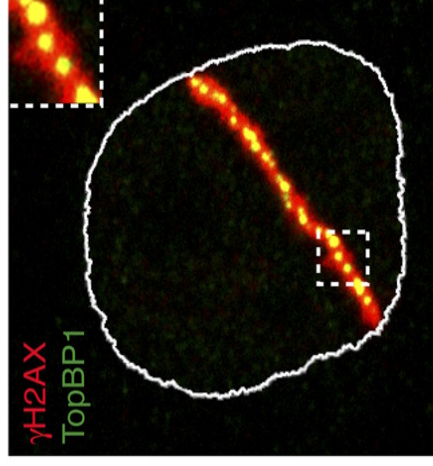
Spatial organization of DDR protein accumulation at DNA DSBs. (A) DDR signal spreading.



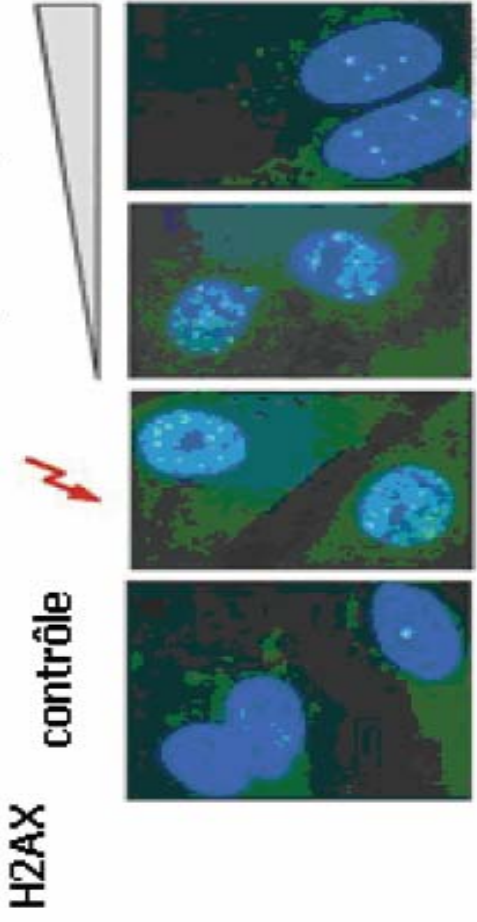
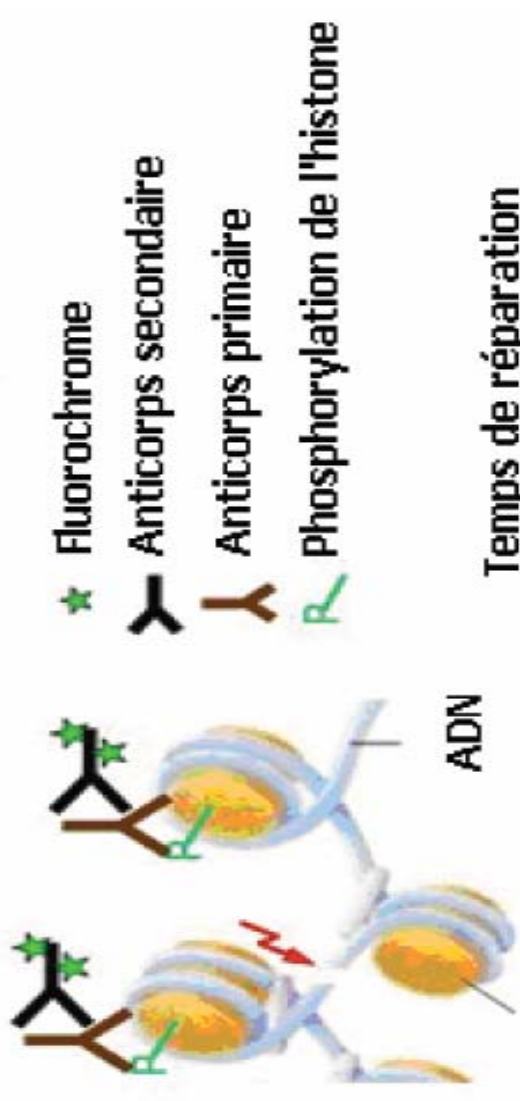
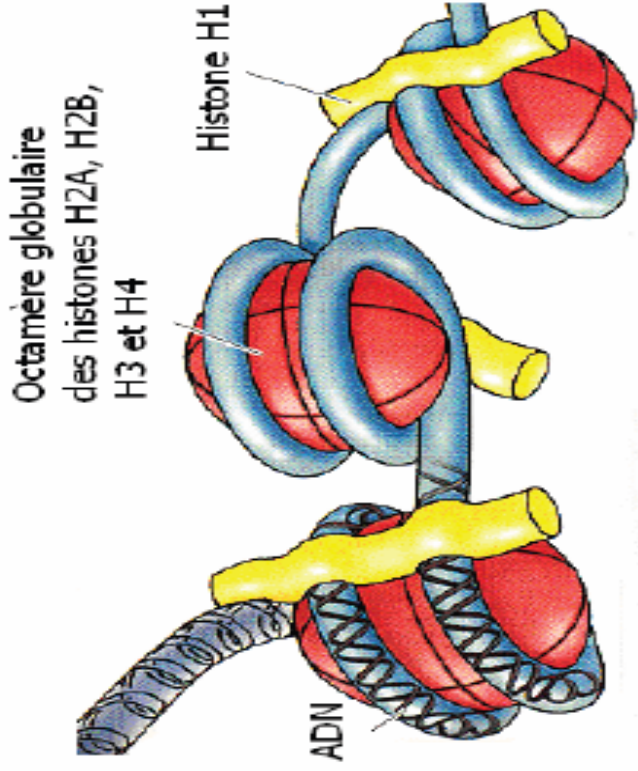
Polo S E, Jackson S P
Genes Dev. 2011;25:409-433



B REGIONAL DISTRIBUTION



Une nouvelle technique d'investigation



Coloration bleue de la chromatine au DAPI

Visualisation des dommages radioinduits par l'analyse des foci γ H2AX immunofluorescents



- Mise en évidence de cassures double brins (CDB) de l'ADN à la dose de 1 mGy par la technique des anticorps fluorescents anti-histones γ H2-AX (*Rothkamm & Löbrich 2003*) :
 - gain de sensibilité d'un facteur 100 : seuil de 1 mGy
 - les effets d'un seul examen radiologique peuvent être visualisés et quantifiés !
- Mise en évidence par immunofluorescence des CDB mal réparées et de l'instabilité génomique : MRE11 ? 53BP1 ?
Foray 2010, Schanz 2012, Matsuda 2011, Fink 2011
- Autres marqueurs de la chaîne de signalisation et de la réparation des lésions de l'ADN (ATM, ...), autant de cibles potentielles à visualiser par immunofluorescence



Points clés

- La plupart des cancers correspond le plus souvent à une maladie du vieillissement cellulaire avec un risque 300 fois plus grand à 80 ans qu'à 10 ans
- Les mauvaises lésions de l'ADN résultent de l'action de génotoxiques, parmi lesquels les RI = multirisque
- La mauvaise combinaison de mauvaises lésions est sans doute due au hasard, avec un capital de démarrage dans la vie de \pm bonne qualité (cancers du sujet jeune, sein...)
- Il n'est pas judicieux de s'exposer ou d'être exposé à un génotoxique quel qu'il soit quand on peut faire autrement : justification et optimisation des expositions

Plan

- Cancérogenèse
- Faibles doses
- Prudence



Faibles doses (1)

- Définition : valeurs de doses en dessous desquelles on n’observe pas d’effets sanitaires par l’épidémiologie
- Ordre de grandeur : dose efficace additionnelle de l’ordre de 100 mSv chez l’adulte (50 mSv chez l’enfant) ... valeurs données en Gy dans la CIPR n° 99 « Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk » !
- CIPR : le risque existe à des niveaux plus faibles mais l’incertitude est grande, le nombre des cas est faible et les conclusions sont prudentes

Faibles doses (2)

Typologie des faibles doses

- Faibles doses à faible débit de dose : rayonnement naturel (^{14}C , ^{40}K de notre corps) ■
- Faibles doses à fort débit de dose : expositions médicales (20 mGy d'un scanner) ■
- Fortes doses déclarées faibles doses
 - par moyennage sur la population (radon dans l'habitat : 400 Bq/m³ = 200 mSv/an au poumon) ■
 - par « dose-efficacisation » avec le W_T ■
- Faibles doses répétées = plus fortes doses en cumul ■

Quel risque pour les faibles doses ?

- Par définition stricto-sensu résultant de l'épidémiologie, les faibles doses ne produisent pas d'effets
- Le risque, s'il existe, est (très) faible puisqu'on ne sait pas vraiment le démontrer par les études épidémiologiques en dessous de 100 mGy sauf chez le foetus
- Excès de cancer après exposition foetale (6-10 mGy) : *Mole 1990, Doll & Wakeford 1997*

Mais le risque est-il le même pour tous ?

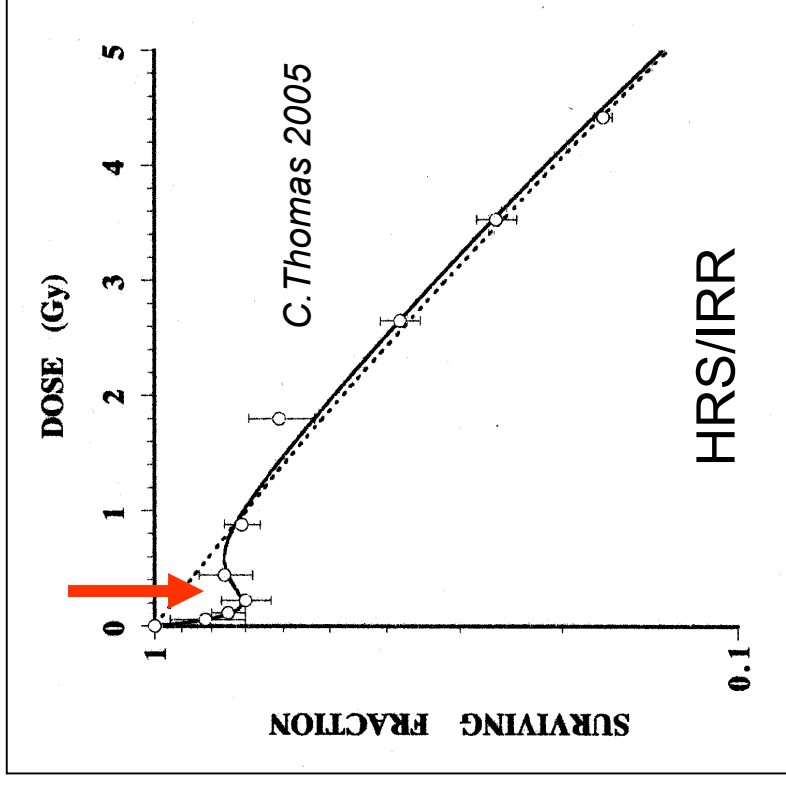
- La même dose absorbée produit les mêmes lésions initiales (40 CDB /Gy + toutes les autres lésions 50 à 100 fois plus nombreuses /Gy)
- C'est la persistance de lésions qui compte : la signalisation et la réparation des lésions de l'ADN fait la différence entre individus
- Les foci γ H2AX d'immunofluorescence montrent des CDB à 1 mGy. Il existe de vraies lésions résiduelles mal réparées aux faibles doses

La radiobiologie montre des effets aux faibles doses que nous ne pouvons pas/plus ignorer

- Les cellules des sujets jeunes sont plus radiosensibles
- Les cellules jeunes (souches ou progénitrices) sont probablement les cellules cibles de l'induction du cancer
- Excès de cancer chez l'enfant après scanner : *Pierce 2012*
- Le phénomène d'hyper-radiosensibilité : *Joiner & Marples 2001*
- La radiosensibilité individuelle : *Colin 2011*

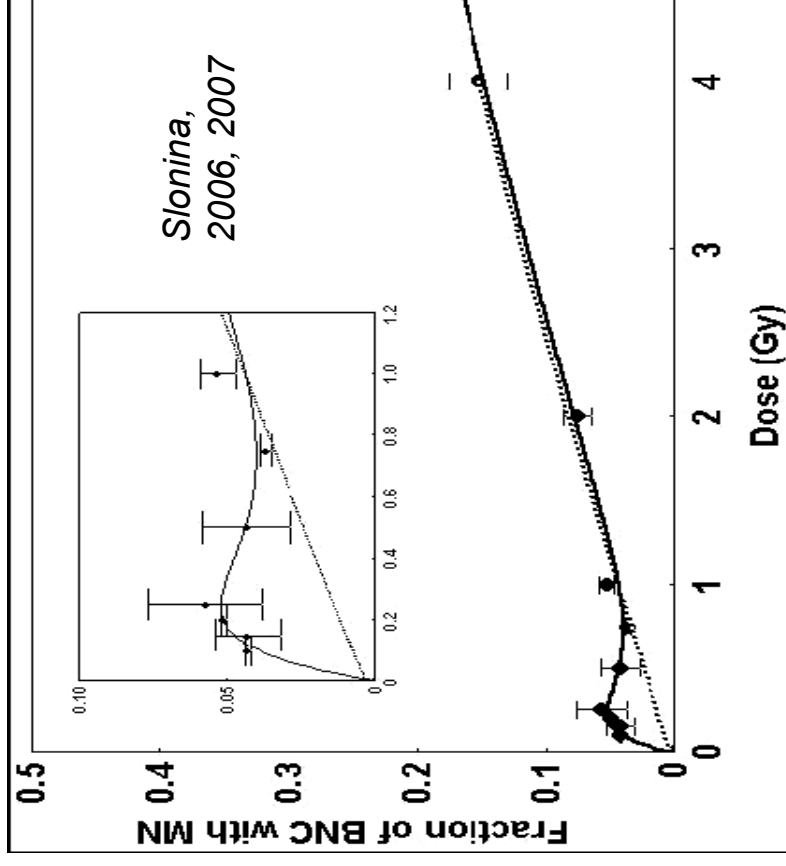
L'hyper-radiosensibilité faibles doses (1)

Joiner et Marples, 2001



Courbes de survie

- Cellules de gliome humain T98G
- Rayons X 240 kV

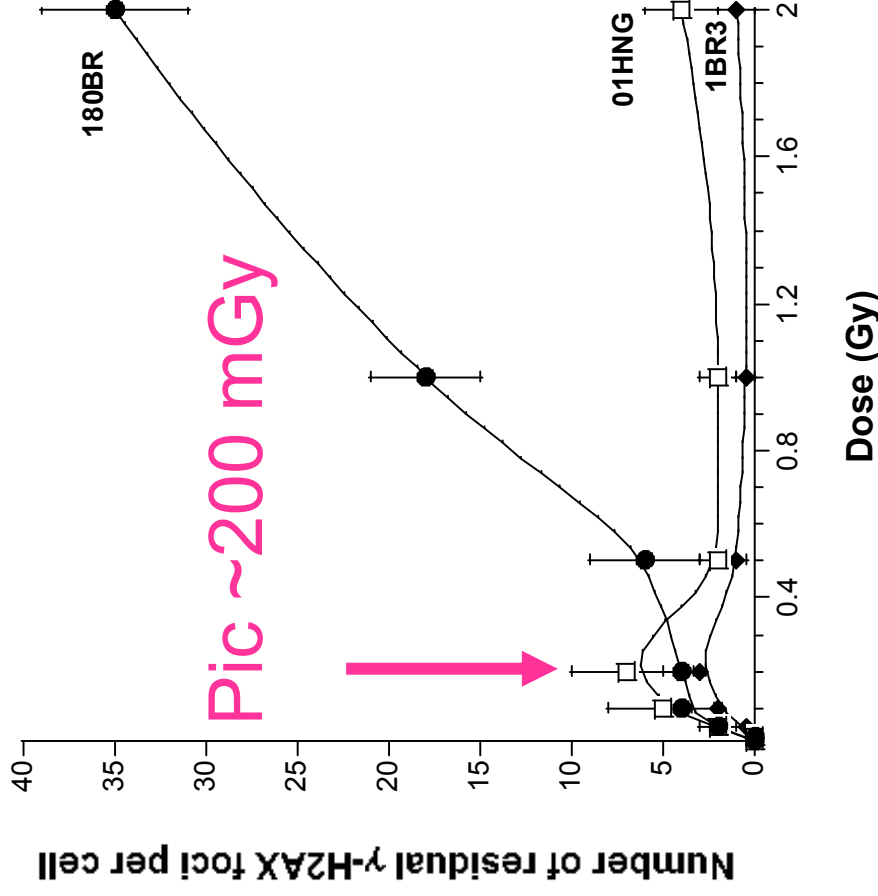


Micro noyaux

- Fibroblastes et kératinocytes humains
- Rayons γ

Entre 100 et 300 mGy ~ effet maximal significatif comparable à des doses de plus de 1000 mGy

Non réparés



Etude de 3 lignées de fibroblastes humains, normosensible, un peu sensible et très hypersensible



Quels mécanismes ?

- En phase G2 seulement : *Joiner 2012*
- Supprimé par l'activation d'ATM et amplifié par la neutralisation d'ATM : *Joiner 2012*
- Diminution de DNA-PK (protéine de signalisation des dommages mais cellule tumorale) : *Vaganay Juery 2000*
- Excès de foci 53BP1 = diminution de la réparation aux faibles doses (10mGy) par rapport à des doses plus fortes (100 et 1000 mGy) dans 3 lignées cellulaires (cœur, rein, intestin) à 12h, 24h et 36h: *Grudzenski 2010*

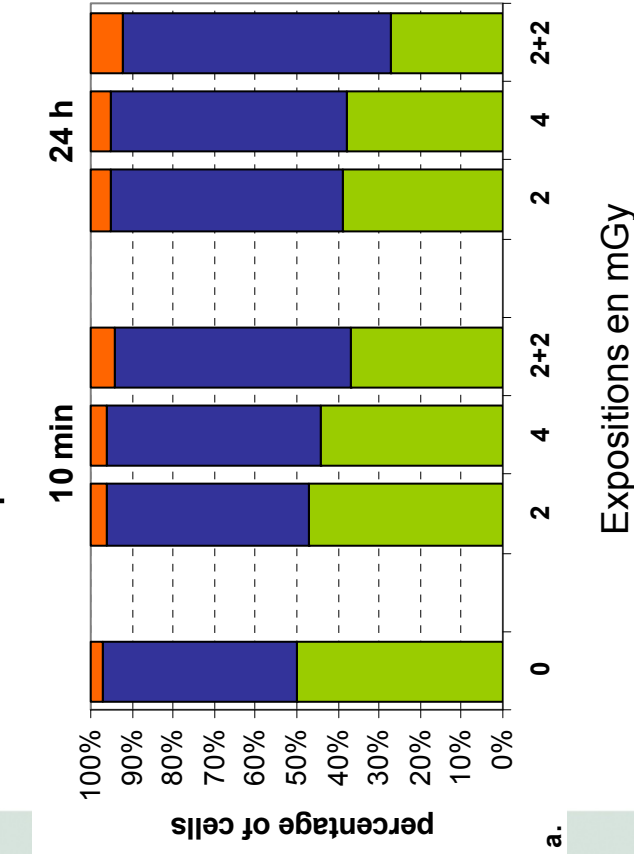
Foci γ H2AX sur épithélium mammaire humain
exposé ex vivo en condition mammographique

Colin 2011

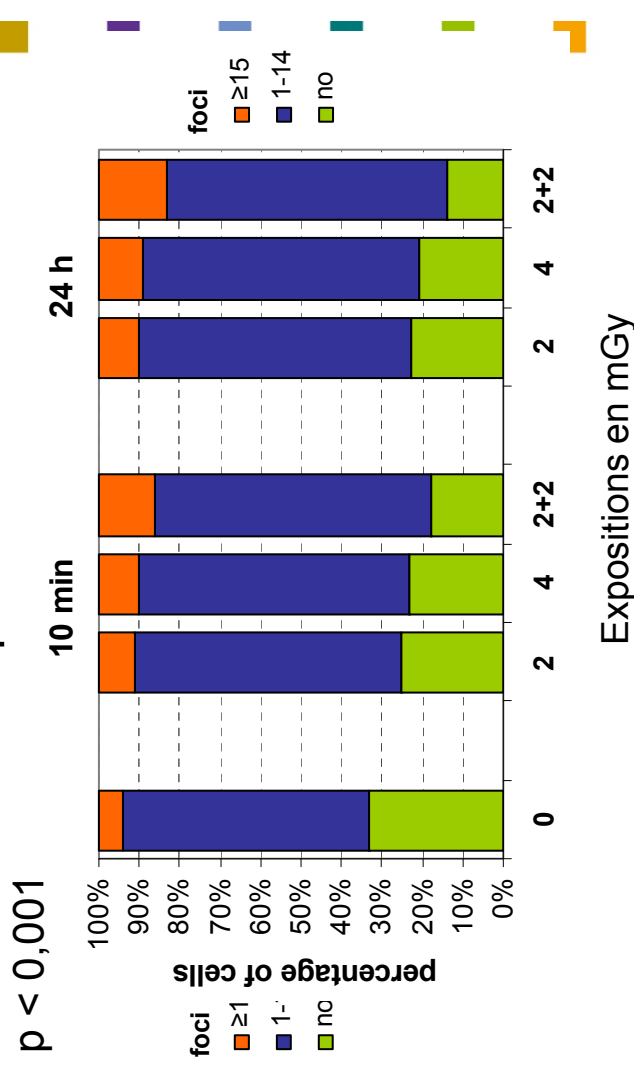
**Effet dose, effet répétition de dose,
effet d'induction de CDB
entre 10 min et 24h**

**3 effets majorés chez les
femmes à haut risque
familial de cancer du sein**

Faible Risque de cancer du sein



Haut Risque de cancer du sein



- Connue des radiothérapeutes depuis longtemps et a priori responsable des effets secondaires « normaux » & complications de la radiothérapie (effets déterministes) sans erreur de dose ou de centrage
- Est due à des anomalies génétiques dans la signalisation et la réparation de l'ADN : plus de 20 marqueurs identifiés
- Effet significatif de 1 à 10. Chez les patients homozygotes, hypersensibilité aux RI : danger de mort en radiothérapie
- Concerne de 10 à 20 % de la population (hétérozygotes pour ces gènes : 1% de la population est ATM hétérozygote)
- Existe aux faibles doses

Points clés

- Des faibles doses ont des effets aussi importants que des fortes doses
- Nous ne sommes pas égaux devant les rayonnements ionisants
- La signalisation et la réparation de l'ADN :
 - sont fortement impliquées dans ces phénomènes
 - ont des aspects cinétiques encore peu connus mais fondamentaux
- Il n'est pas acceptable d'ignorer ces phénomènes : des recherches à grande échelle s'imposent pour faire totalement la lumière à leur sujet



Plan

- Cancérogenèse
- Faibles doses
- Prudence



Le cancer du sein (1)

- 34% des cancers de la femme (53000 nouveaux cas/an & 11000 décès), 1/8 après 50 ans = dépistage chez 7,5 millions de femmes
- Les causes du cancer du sein ? Nulliparité, âge tardif du premier enfant, alimentation,... le haut risque familial de cancer du sein :
 - 20 à 30 % des cancers du sein
 - identification d'un gène (BRCA1, BRCA2,...) dans 15 % des cas seulement. D'autres mécanismes à découvrir.

Le cancer du sein (2)

- BRCA1 : gène suppresseur de tumeurs avec plus de 600 mutations identifiées dont la majorité est associée à une augmentation du risque de cancer du sein (40% de cancers à 50 ans et 70% de cancers à 70 ans), mais aussi de l'ovaire, de la prostate ...
- La protéine BRCA1 est au cœur des complexes formés pour réparer les CDB de l'ADN avec RAD51, MRN ...
- Excès de cancer du sein chez les femmes mutées BRCA1/2 avec une dose moyenne de 17 mGy : *Pipje* 2012

Le cancer du sein (3)

- Les femmes à haut risque familial de cancer du sein sont donc à surveiller à un âge jeune du fait du risque plus élevé
- Dépistage mammographique alors qu'elles sont plus radiosensibles
- Dépistage mammographique plus précoce et répété sur une durée plus grande
- Doses accrues car sein dense de la femme jeune
- Dépistage mammographique avec de nombreux clichés additionnels d'appareillages nouveaux sans assurance de qualité (tomosynthèse)
- Utilisation de l'angio-mammographie qui augmente les doses du fait du produit de contraste

Le cancer du sein (4)

- Le sein est un organe radiosensible : $W_T = 0.12$
- Les expositions aux RI favorisent-elles l'induction du cancer du sein = oui pour les épidémiologistes
- Besoin d'une autre stratégie chez les femmes à haut risque familial (un seul cliché mammographique, IRM et échographie)
- Nécessité d'un dépistage prudent chez les autres femmes



Expositions médicales (1)

- 1^{ère} cause d'exposition des personnes aux RI
- Exposition intentionnelle de 20-25 % de la population chaque année
- Augmentation des doses d'un facteur 2,5 en 20 ans (UNSCEAR) liée en grande partie au scanner et à la radiologie interventionnelle
- Durable car l'imagerie médicale contribue de façon décisive au diagnostic, à l'orientation de la stratégie thérapeutique et au suivi de l'efficacité des traitements et au traitement (interventionnel)

Expositions médicales (2)

- Attention à l'accumulation des doses sur la vie
 - Attention aux enfants, adultes jeunes et aux femmes (sein, organe très radiosensible)
 - Attention à la répétition d'examen...inutiles. Un examen est utile si son résultat, positif ou négatif, conforte le diagnostic ou modifie la prise en charge du patient
 - Attention aux patients plus âgés dont l'espérance de vie est encore grande. L'imagerie médicale n'est pas utilisée que chez des patients en fin de vie (par exemple examens de cardiologie)
- Attention à la répétition immédiate de clichés
- Attention aux produits de contraste et à l'énergie des RX (30kV ≠120 kV)



- De nombreux gènes de susceptibilité au cancer sont au carrefour de la signalisation et de la réparation des lésions de l'ADN comme ceux de la susceptibilité aux rayonnements ionisants
- La radiosensibilité individuelle témoigne-t-elle de la susceptibilité au cancer ? Etudier l'une permet-elle d'étudier l'autre ?
- La radiosensibilité individuelle témoigne-t-elle d'une susceptibilité à mal réparer l'ADN lésé par d'autres cancérogènes ?

Points clés : Conclusion

- Les cancers sont en progression et des facteurs d'environnement sont impliqués
- La population est de plus en plus exposée et de plus en plus jeune à de faibles doses de RI
- La sensibilité individuelle aux RI (et aux génotoxiques) semble une clé de l'étude et de la lutte contre le cancer
- Restons prudents comme si toute exposition aux rayonnements ionisants est dangereuse
- Pas de raison de changer a priori la réglementation qui demande la justification et l'optimisation des expositions aux RI, en attendant la confirmation des résultats sur la radiosensibilité individuelle